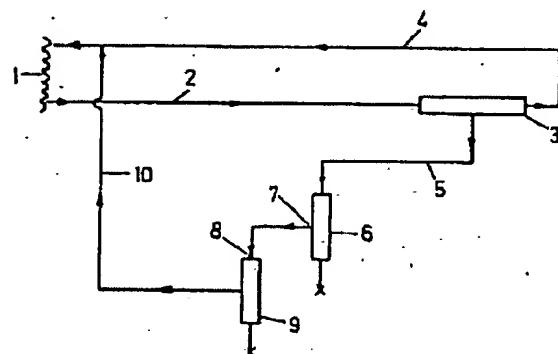


**Plasma filter unit for removing pathological plasma molecules**

**Patent number:** DE3302384  
**Publication date:** 1984-07-26  
**Inventor:** LYSAGHT MICHAEL J (DE); SCHMIDT BAERBEL (DE)  
**Applicant:** LYSAGHT MICHAEL J.; SCHMIDT BAERBEL  
**Classification:**  
- **International:** A61M1/03  
- **European:** A61M1/34F  
**Application number:** DE19833302384 19830125  
**Priority number(s):** DE19833302384 19830125

**Report a data error here****Abstract of DE3302384**

A plasma filter unit with at least one fractionating membrane unit, which responds to a particular pressure, for removing pathological plasma molecules is arranged upstream of at least one other fractionating membrane unit which brings about an additional removal.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ Aktenzeichen: P 33 02 384.0  
⑯ Anmeldetag: 25. 1. 83  
⑯ Offenlegungstag: 26. 7. 84

DE 33 02 384 A1

⑯ Anmelder:  
Lysaght, Michael J.; Schmidt, Bärbel, 8000  
München, DE

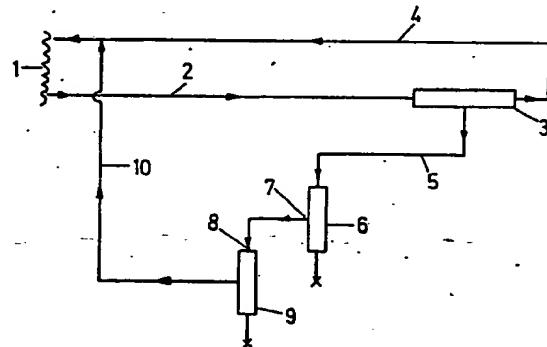
⑯ Erfinder:  
gleich Anmelder

Behördeneigentum

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Plasmafilteraggregat zum Abscheiden Pathologischer Plasmamoleküle

Einem Plasmafilteraggregat mit mindestens einer auf einen besonderen Druck ansprechenden, fraktionierenden Membraneinheit zum Abscheiden pathologischer Plasmamoleküle ist mindestens eine weitere fraktionierende Membraneinheit nachgeschaltet, welche eine zusätzliche Abscheidung bewirkt.



PATENTANWALTE

DR.-ING. H. FINCKE DIPL.-ING.  
DIPL.-ING. H. BÖHR DIPL.-WIRTSCH.-ING.  
DIPL.-ING. S. STAEGEGER R. SPERLING  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

Patentanwälte Dr. Fincke - Bahr - Staeger - Müllerstr. 31 - 8000 München 5

3302384

Müllerstraße 31  
8000 MÜNCHEN 5. 25.1.1983  
Tel: (089) 726 60 60  
Claims München  
Telex: 5239 03 claim d

Ihre/Your Ref.:

Unsere/Our Ref.: B 953 St/he.

Michael J. LYSAGHT, München  
Baerbel SCHMIDT, München

#### PATENTANSPRÜCHE

1. Plasmafilteraggregat, mit mindestens einer auf einen besonderen Druck ansprechenden, fraktionierenden Membraneinheit zum Abscheiden pathologischer Plasmamoleküle, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine weitere fraktionierende Membraneinheit nachgeschaltet ist, welche eine zusätzliche Abscheidung von pathologischen Plasmamolekülen bewirkt.
2. Aggregat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in Reihe geschalteten Membraneinheiten die gleichen Membrancharakteristika aufweisen.
3. Aggregat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in Reihe geschalteten Membraneinheiten unterschiedliche Membrancharakteristika aufweisen.
4. Aggregat nach Anspruch 1 o.f., dadurch gekennzeichnet, daß die Membraneinheiten in einem einzigen Filtergehäuse untergebracht sind.
5. Aggregat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Membraneinheiten jeweils einer bestimmten molekularen Trenngrenze zugeordnet sind.

X

- 2 -

6. Aggregat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Membraneinheiten auf unterschiedlichen Druck ansprechen.
7. Aggregat nach einer der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daßbei einer Hintereinander-schaltung von mindestens zwei Membraneinheiten, vorzugsweise mit unterschiedlichen Charakteristika, ein Siebkoeffizient für niedermolekulare Eiweiße (1,0-0,4) und hochmolekulare Eiweiße (0,05-0) vorgesehen ist.

X

3302384

PATENTANWALTE

DR.-ING. H. FINCKE  
DIPLO.-ING. H. BOHR DIPLO.-ING.  
DIPLO.-ING. S. STAEGER DIPLO.-WIRTSCH.-ING.  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS R. SPERLING

Müllerstraße 31  
8000 MÜNCHEN 6.  
Tel. (089) 26 60 60  
Claims München  
Telex: 5 239 03 claim d

25.1.1983

- 3 -

Patentanwälte Dr. Fincke - Bahr - Staeger - Müllerstr. 31 - 8000 München 5

Ihre/Your Ref.:

Michael J. LYSAGHT, München  
Baerbel SCHMIDT, München

Unsere/Our Ref.:

B953 St/he.

"Plasmafilteraggregat zum Abscheiden pathologischer  
Plasmamoleküle"

Die Erfindung bezieht sich auf ein Plasmafilteraggregat mit mindestens einer auf einen besonderen Druck ansprechenden, fraktionierenden Membraneinheit zum Abscheiden pathologischer Plasmamoleküle.

Der therapeutische Plasmaaustausch wird heute als extrakorporales Verfahren zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, Gerinnungsstörungen, bestimmten Formen von Krebs etc. eingesetzt.

Bei dem einfachsten Behandlungsverfahren werden dem Patienten ca. 30 ml/min an Plasma entzogen, welches dann mehr oder weniger gleichzeitig durch eine spezielle Infusionslösung ersetzt wird. Letztere ist entweder eine 3-5 %-ige Albuminlösung oder Plasma, das von einem gesunden Spender gewonnen wurde. Während der Behandlung werden normalerweise 1-5 l Plasma ausgetauscht. Die sich im Plasma des Patienten befindlichen krankhaft veränderten Proteine werden somit aus dem Patientenkreislauf entfernt und damit dem Körper entzogen. Solche Giftstoffe gehören im allgemeinen in die IgG-Klasse (MG ~ 150 000), in die IgM-Klasse (MG ~ 950 000) oder in die Gruppe der sogenannten Immunkomplexe (MG ~ 1 000 000).

X

- 4 -

Für die meisten oben beschriebenen Krankheitsbilder wird heute die Elimination aller Gruppen pathogener Proteine angestrebt. Die Reinfusion einer Eiweißlösung ist vor allem deshalb notwendig, um eine Störung der kolloidosmotischen Funktion zu vermeiden; die Applikation einer Fremdeiweiß-Substitutionslösung ist nicht nur kostenaufwendig, sondern führt auch oft zu unerwünschten Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit, Blutdruckabfall und Herzkreislaufinstabilität.

Es ist jedoch auch möglich, das abgetrennte Patientenplasma durch eine Ultrafiltrationsmembran zu filtrieren, die aufgrund einer speziellen Porengrößen-Struktur Albuminmoleküle passieren läßt, größere Plasmaproteine jedoch weitgehend zurückhält. Diese Methode - als Kaskadenfiltration bezeichnet - beruht darauf, daß die Rückführung des Albumins zum Patienten in den meisten Fällen den klinischen Zweck ausreichend erfüllt, da die pathologischen Stoffe - wie bereits oben erwähnt - im allgemeinen ein höheres Molekulargewicht als Albumin haben. Aus der Literaturstelle Agishi et al., Trans.Am.Soc.ARTif.Int.Organs 26:406-411, 1980 ist eine derartige Kaskadenfiltration bekannt, bei der ein erster Filter zur Abscheidung des Plasmas, ein zweiter zur Fraktionierung und unmittelbaren Rückführung zum Patienten dient. Diese Technik hat aber in der Praxis versagt, da die handelsüblichen Membrane noch nicht spezifisch genug sind, um die geforderte Reinheit und einen ausreichenden Rückgewinnungsfluß für das Albumin zu gewährleisten. Es ist bisher nicht möglich, mit der Kaskadenfiltration eine bessere Ausbeute als 70-90 % Albumin zu erreichen, und zwar bei gleichzeitiger Rückführung von weniger als 50-70% IgG-Antikörpern und weniger als 5-10% von IgM-Antikörpern, wobei unter Rückführung des Verhältnis der dem Patienten zurückgeföhrten Proteinmenge dividiert durch die dem Patienten entzogene Proteinmenge ausgedrückt in Prozenten zu verstehen ist.

Die Kaskadenfiltration ist, wenn auch nicht ideal, bei Erkrankungen anwendbar, die durch IgM-Antikörper und Immunkomplexen verursacht werden, jedoch nicht bei Krankheiten, die durch IgG-Antikörper bedingt sind. Es sind daher sogenannte Mehrfachfilter-

X

- 2 -  
- 5 -

Wiederaufbereitungssysteme entwickelt worden, die eine vorherige Verdünnung des gewonnenen Plasmas vor der zweiten Filtrationsstufe und einer anschließenden Wiederaufkonzentrierung der Plasmaproteine vor der Reinfusion zum Patienten notwendig macht (Artificial Organs, Mai 1982, Vol. 6, No. 2, S.136-144 und 163-168). Derartige Behandlungssysteme sind jedoch teuer, kompliziert und raumfordernd und erscheinen schon im Hinblick auf die notwendige Sterilität nicht wünschenswert.

Der Erfindung liegt das Ziel zugrunde, die Plasmafraktionierung mit Hilfe eines Plasmafilteraggregats zu verbessern und zu vereinfachen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß mindestens eine weitere fraktionierende Membraneinheit nachgeschaltet ist, welche eine zusätzliche Abscheidung von pathologischen Plasmamolekülen bewirkt.

Der auf diese Weise erreichte Grad an Fraktionierung ist in keinem Fall mit einer sogenannten Kaskadenfiltration erreichbar gewesen. Je nach Ausführungsform können die in Reihe geschalteten Membraneinheiten die gleichen oder unterschiedliche Membrancharakteristika aufweisen.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Membraneinheiten in einem einzigen Filtergehäuse untergebracht; dabei können die Membraneinheiten jeweils einer bestimmten molekularen Trenngroße zugeordnet sein und/oder auf unterschiedlichen Druck ansprechen.

Auf der Zeichnung sind Anwendungsbeispiele der Erfindung dargestellt; es zeigt:

Figur 1 in schematischer Darstellung die Anwendung der Erfindung und

Figur 2 in stark schematisierter Darstellung ein Aus-

X

- 6 -

führungsbeispiel für ein Filtergehäuse.

Von einem Patienten 1 wird Blut über einen Schlauch 2 einem Membranplasmafilter 3 oder auch einer Zentrifuge zugeleitet, von der über einen Schlauch 4 die Rückführung des Blutes zum Patienten erfolgt; über einen Schlauch 5 wird das Plasma zu einem ersten fraktionierenden Filter 6 geleitet.

Der Filtratauslauf 7 ist mit dem Einlaufstutzen 8 eines zweiten Filters 9 verbunden, von dem wiederum ein Schlauch 10 an die Rückführungsleitung 4 angeschlossen ist.

Beide Filter werden also sogenannte "batch, dead-end operations"- Einheiten verwendet. Als Filter- oder Membraneinheiten können entweder Hohlfaser- oder Flachmembranen eingesetzt werden. In beiden Filtern 6 und 9 können die gleichen oder auch unterschiedliche Membrantypen enthalten sein. Handelt es sich in beiden Fällen nur um einen Membrantyp, so sollte der Filter-Siebkoeffizient (gemessen in einem single-pass-System mit Plasma bei einer Filtrat-Fraktion von weniger als 0,1) 0,25-0,5 für Albumin und weniger als 0,1 (möglichst weniger als 0,05) für IgM betragen. Der Siebkoeffizient für IgG sollte möglichst dem von IgM entsprechen.

Werden unterschiedliche Membrantypen verwendet, so sollte der erste Filter einen Siebkoeffizienten von ungefähr 0,1 für IgM und der zweite Filter einen Siebkoeffizienten von 0,4 für Albumin haben, wobei der für IgG so gering wie möglich sein sollte.

Die die Membran enthaltenden Filtrationsgeräte sollten so konstruiert sein, daß das Verhältnis zwischen filtriertem Volumen und Retentatvolumen in beiden Filtern größer ist als 7,5, vorzugsweise größer als 15-20. Die Filtrationsleistung des Systems sollte zwischen 20 und 60 ml/min. liegen; dies bedeutet, daß die membranspezifische Filtrationsleistung so gewählt werden muß, daß bei einer Oberfläche von 5000-10000 cm<sup>2</sup> für eine Filtereinheit die oben erwähnte Filtrationsleistung erreicht wird.

X

- 7 -  
- 8 -

Es können auch geringfügige Veränderungen im erfindungsgemäßen System vorgesehen sein, wie beispielsweise eine zusätzliche Rezirkulationsschleife auf der Retentatseite der Filter, entweder in einem oder auch in beiden Filtern bzw. Membraneinheiten, die dazu dienen, eine Konzentrationspolarisation auf der Membran zu vermindern.

Eine bevorzugte Anwendungsmöglichkeit eines erfindungsgemäßen Filteraggregats ist in Figur 2 dargestellt. Hierbei ist ein Filtergehäuse 11 für zwei Membraneinheiten 12 bzw. 13 vorgesehen. Der Einlauf des Plasmas erfolgt in Pfeilrichtung 14, und zwar nur in die Membraneinheit 12, die z.B. aus einem Hohlfaserbündel bestehen kann.

Die durch die Wandungen der Membraneinheit 12 durchdringenden Plasmamoleküle treffen dann über die ebenfalls auf Druck ansprechende Membraneinheit 13, die auch aus Hohlfasern bestehen kann. Die Plasmamoleküle treten dann entsprechend der molekularen Trenngrenze aus dem Filter in Pfeilrichtung 15 aus und werden über einen Schlauch zum Rückführungsschlauch 4 in Figur 1 geleitet.

Bei dieser Ausführungsform sind die beiden Hohlfaserbündel 12 bzw. 13 an einer Seite offen und am anderen Ende verschlossen. Wichtig ist, daß die offenen Enden der beiden Faserbündel 12, 13 entgegengesetzt angeordnet sind. Das über den Schlauch 14 eingeleitete Plasma tritt in das Hohlfaserbündel 12 ein und fließt über das Lumen in den extraluminalen Bereich, also eine Filtratkammer; dies somit einmal filtrierte Plasma fließt dann von außen nach innen in das Lumen des zweiten Faserbündels 13, also eine zweite Filtratkammer.

An die Membraneigenschaften werden bezüglich Siebkoeffizienten, Permeabilitätseigenschaften, dem Verhältnis von Filtratvolumen zu Retentatvolumen die gleichen Forderungen gestellt wie bei Verwendung von zwei getrennten Filtereinheiten.

X

~~-6-~~~~-8-~~

Zur Durchführung einer Zweistufenfiltration in einem einzigen Filtergehäuse sind folgende Variationen möglich:

z.B. Einfügen einer Retentatrezirkulation, wie auch die Verwendung von Flachmembranen; es können auch die beiden Kopfenden des Filtersystems so unterteilt werden, daß jedes Ende einen Einlauf- und einen Auslaufstutzen aufweist. Die Hohlfaserbündel können auch in einer sogenannten U-Schleife angeordnet sein:

Weitere Einzelheiten der Erfindung ergeben sich aus den beiden nachfolgenden Anwendungsbeispielen.

#### BEISPIEL 1

Ein System wurde aufgebaut, in dem zwei auf dem Markt erhältliche Filter hintereinandergeschaltet wurden:

Der erste Filter war ein Kuraray "4A" Ultrafilter und der zweite ein Kuraray "2A" Ultrafilter. Die vom Hersteller genannten Siebeigenschaften dieser beiden Filter basieren auf der Durchlässigkeit von Dextranmolekülen und sind folgende:

#### Siebkoeffizient

Molekulargewicht	"2A"	"4A"
10 000	0,7	0,95
100 000	0,1	0,75
1 000 000	0	0,15.

Das gesamte Retentatvolumen dieses Systems (beide Filter in Serie geschaltet) betrug  $\sim$  200 ml. Das Plasma wurde durch Membranplasmapherese dem Patienten entzogen und über eine Rollenpumpe in dieses System eingeführt. Das Filtrat wurde am Auslauf des zweiten Sekundärfilters gesammelt (dieser Ausstrom würde das dem Patienten zurückgeführte Plasma darstellen). Die Filtrationsrate betrug 30 ml/min. Der Transmembrandruck dieser beiden kombinierten Filter lag am Anfang bei  $\sim$  40 mmHg und stieg bis auf 400 mmHg an. Von 1700 ml eingeleitetem Plasma betrug das Filtratvolumen 1500 ml

- 9 -

und das Retentatvolumen 200 ml. Die Proteinkonzentration in dem gewonnenen Filtrat und der Plasmalösung wurden mit Hilfe der Laser-Nephelometrie bestimmt. Die prozentuale Wiederfindungsrate (Filtratvolumen x Filtratkonzentration dividiert durch Plasma- volumen x Plasmakonzentration) ausgedrückt in Prozent betrug: für Albumin 61%, IgG 32%, IgM weniger als 1%,  $\beta$ -Lipoprotein weniger als 1 %.

### BEISPIEL 2

Wie in Beispiel 1 wurde ein weiteres System zusammengestellt mit dem Unterschied, daß in diesem Fall zwei gleiche Filter mit einer Oberfläche von je  $1,0 \text{ m}^2$  eingesetzt wurden. Für die Filter wurde ein bekanntes Hohlfasermaterial verwendet (Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 28 (1982) S.636 - Text; Abbildung 6, S.638).

Nach den Testläufen wurden die Ergebnisse bezüglich der Rückgewinnungsrate der Systeme mit einem Filter und zwei gleichen Filtern in Serie verglichen; "Rückgewinnungsrate" bedeutet hier das Verhältnis der Filtratkonzentration zu der Plasmakonzentration für ein bestimmtes Eiweiß dividiert durch dasselbe Verhältnis für Albumin. Die sich ergebende Zahl variiert zwischen 0 und 1. Das erzielte Ergebnis wird in Richtung auf den Wert 0 immer besser.

Rückgewinnungsrate im Verhältnis zu Albumin	+	
	1 Filter	2 Filter
IgG	0,73	0,48
IgM	0,27	0,04
$\beta$ -Lipoprotein	0,04	0,01

\* Ergebnisse aus oben zitierter Literatur. Alle verwendeten Filter waren vom gleichen Typ.

Diese Ergebnisse sind wesentlich besser als diejenigen, die bei einer Filtration über nur einen Filter bis jetzt erreicht wurden.

-10-  
- Leerseite -

Nummer: 33 02 384  
Int. Cl. 3: A 61 M 1/03  
Anmeldetag: 25. Januar 1984  
Offenlegungstag: 26. Juli 1984

- 11 -

FIG. 1

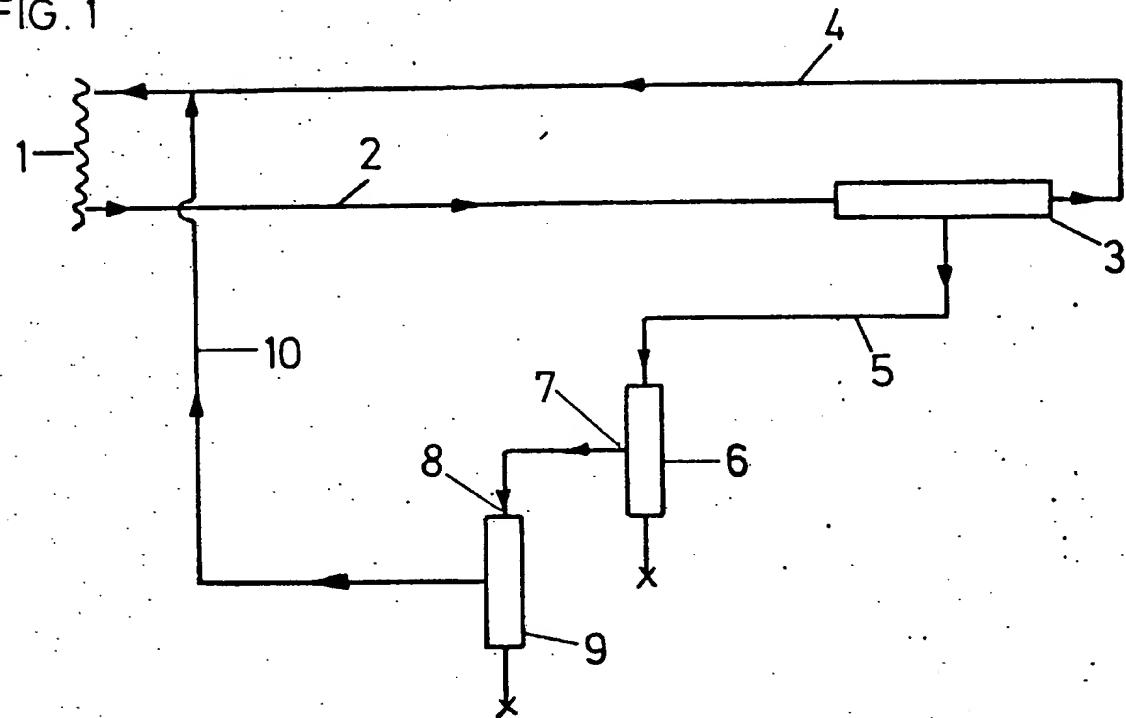
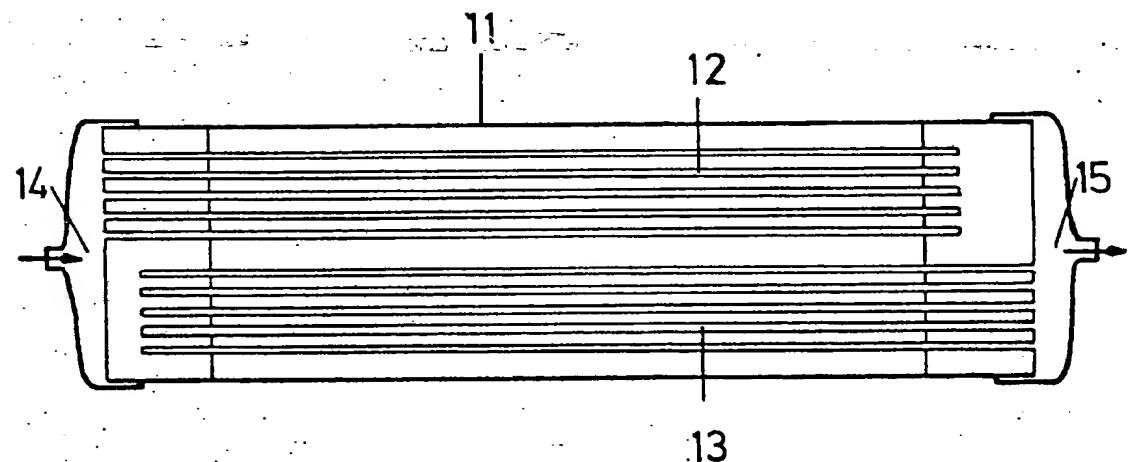


FIG. 2



X